

DE 4344405

no English trans



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
**INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)**

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 31/57, 31/565 // (A61K 31/57, 31:565)</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/17895</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 6. Juli 1995 (06.07.95)</p>		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE94/01420</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 24. November 1994 (24.11.94)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: P 43 44 405.9 24. December 1993 (24.12.93) DE</p> <p>(71)(72) Anmelder und Erfinder: EHRlich, Marika [DE/DE]; Bahnhofstrasse 1, D-55234 Framersheim (DE). Kuhl, Herbert [DE/DE]; Hotzelstrasse 18, D-63741 Aschaffenburg (DE).</p> <p>(74) Anwalt: GODDAR, Heinz; Boehmert & Boehmert, Nordemann und Partner, Hollerallee 32, D-28209 Bremen (DE).</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AT, AU, BB, BG, BR, CA, CH, CZ, DE, DK, ES, FI, GB, HU, JP, KP, KR, LK, LU, MG, MN, MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SK, UA, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.</p> </td> </tr> </table>			<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE94/01420</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 24. November 1994 (24.11.94)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: P 43 44 405.9 24. December 1993 (24.12.93) DE</p> <p>(71)(72) Anmelder und Erfinder: EHRlich, Marika [DE/DE]; Bahnhofstrasse 1, D-55234 Framersheim (DE). Kuhl, Herbert [DE/DE]; Hotzelstrasse 18, D-63741 Aschaffenburg (DE).</p> <p>(74) Anwalt: GODDAR, Heinz; Boehmert & Boehmert, Nordemann und Partner, Hollerallee 32, D-28209 Bremen (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AT, AU, BB, BG, BR, CA, CH, CZ, DE, DK, ES, FI, GB, HU, JP, KP, KR, LK, LU, MG, MN, MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SK, UA, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE94/01420</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 24. November 1994 (24.11.94)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: P 43 44 405.9 24. December 1993 (24.12.93) DE</p> <p>(71)(72) Anmelder und Erfinder: EHRlich, Marika [DE/DE]; Bahnhofstrasse 1, D-55234 Framersheim (DE). Kuhl, Herbert [DE/DE]; Hotzelstrasse 18, D-63741 Aschaffenburg (DE).</p> <p>(74) Anwalt: GODDAR, Heinz; Boehmert & Boehmert, Nordemann und Partner, Hollerallee 32, D-28209 Bremen (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AT, AU, BB, BG, BR, CA, CH, CZ, DE, DK, ES, FI, GB, HU, JP, KP, KR, LK, LU, MG, MN, MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SK, UA, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.</p>			
<p>(54) Title: MEANS AND METHOD FOR HORMONAL CONTRACEPTION AND/OR THE TREATMENT OF ACNE</p> <p>(54) Bezeichnung: MITTEL UND VERFAHREN ZUR HORMONALEN KONTRAZEPTION UND/ODER ZUR AKNEBEHANDLUNG</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The means proposed for <u>hormonal contraception and/or the treatment of acne</u> comprise two hormone components packaged, physically separated from each other, in a packaging unit so that they can be administered sequentially. Each of the hormone components is made up of a number of physically separate, individually removable daily doses accommodated in the packaging unit. The hormonally active substance in <u>one of the hormone components</u> is essentially exclusively an <u>oestrogen preparation</u> which prevents the follicles from ripening, while the second hormone component contains an <u>oestrogen preparation</u> plus a dose of a <u>gestagen preparation</u> which is at least large enough to prevent ovulation. The total number of daily doses is equal to the number of days in the desired cycle, i.e. 5 to 14 for the first hormone component and 23 to 14 for the second component, the number of daily doses of the first component being less than the number of daily doses of the second component. These means are characterized in that the daily doses are arranged in the packaging unit in a way which indicates that the daily doses of the second hormone component are to be taken first, followed by the daily doses of the second component, the daily doses of the second component not containing a biogenic oestrogen combined with a synthetic oestrogen.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Mittel zur hormonalen Kontrazeption und/oder Aknebehandlung, mit zwei in einer Verpackungseinheit räumlich getrennt konfektionierten, zur zeitlich sequentiellen Verabreichung bestimmten Hormonkomponenten, die jeweils aus einer Anzahl räumlich getrennt und einzeln entnehmbar in der Verpackungseinheit untergebrachter Hormontageseinheiten bestehen, wobei eine erste der Hormonkomponenten als hormonellen Wirkstoff im wesentlichen ausschließlich ein eine Störung der Follikelreifung bewirkendes Östrogenpräparat, die zweite Hormonkomponente hingegen in Kombination ein Östrogen- und in mindestens zur Ovulationshemmung ausreichender Dosierung ein Gestagenpräparat enthält und die Gesamtzahl der Hormontageseinheiten gleich der Gesamtzahl der Tage des gewünschten Zyklus ist, die erste Hormonkomponente 5 bis 14 und die zweite Hormonkomponente 23 bis 14 Tageseinheiten umfaßt und die Anzahl der Tageseinheiten der ersten Hormonkomponente geringer als die Anzahl der Tageseinheiten der zweiten Hormonkomponente ist, gekennzeichnet durch eine derartige Anordnung der Tageseinheiten in der Verpackungseinheit, daß die Tageseinheiten der zweiten Hormonkomponente als zuerst und die Tageseinheiten der ersten Hormonkomponente als daran anschließend einzunehmen charakterisiert sind, wobei die Tageseinheiten der zweiten Hormonkomponente nicht die Kombination eines biogenen Östrogens und eines synthetischen Östrogens enthalten.</p>				

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Mittel und Verfahren zur hormonalen Kontrazeption
und/oder zur Aknebehandlung

Die Erfindung betrifft ein Mittel zur hormonalen Kontrazeption und/oder Aknebehandlung, mit zwei in einer Verpackungseinheit räumlich getrennt konfektionierten, zur zeitlich sequentiellen Verabreichung bestimmten Hormonkomponenten, die jeweils aus einer Anzahl räumlich getrennt und einzeln entnehmbar in der Verpackungseinheit untergebrachter Hormontageseinheiten bestehen, wobei eine erste der Hormonkomponenten als hormonellen Wirkstoff im wesentlichen ausschließlich ein eine Störung der Follikelreifung bewirkendes Östrogenpräparat, die zweite Hormonkomponente hingegen in Kombination ein Östrogen- und in mindestens zur Ovulationshemmung ausreichender Dosierung ein Gestagenpräparat enthält und die Gesamtzahl der Hormontageseinheiten gleich der Gesamtzahl der Tage des gewünschten Zyklus ist, die erste Hormonkomponente 5 bis 14 und die zweite Hormonkomponente 23 bis 14 Tageseinheiten umfaßt und die Anzahl der Tageseinheiten der

- 2 -

ersten Hormonkomponente geringer als die Anzahl der Tageseinheiten der zweiten Hormonkomponente ist.

Aus der DE-PS 41 04 385 sind ein ovulationshemmendes Mittel sowie ein Verfahren zur hormonalen Kontrazeption der vorstehend beschriebenen Art bekannt, bei denen vorzugsweise zur hormonalen Kontrazeption innerhalb des gewünschten Zyklus tageweise aufeinanderfolgend zunächst die Tageseinheiten der ersten Hormonkomponente und daran anschließend diejenigen der zweiten Hormonkomponente verabreicht werden, worauf sich unter Ausschluß von Einnahmepausen wiederum die erste der Tageseinheiten der ersten Hormonkomponente des nächstfolgenden Zyklus anschließt.

Das ovulationshemmende Mittel der gattungsgemäßen Art, bei dem das bei den bis dahin angewandten Typen von Ovulationshemmern übliche einnahmefreie Intervall von sechs oder auch sieben Tagen durch die durchgehende Einnahme der Östrogenkomponente, das heißt der Tageseinheiten der ersten Hormonkomponente, ersetzt wird, hat sich durchaus bewährt. Es hat sich allerdings gezeigt, daß dann, wenn die erste Hormonkomponente in möglichst niedriger Dosierung der Tageseinheiten eingesetzt wird, wie es günstig ist, um das gesundheitliche Risiko zu minimieren, beim erstmaligen Einsatz des Mittels die Follikelreifung zwar gestört, die Ovulation jedoch nicht zuverlässig verhindert wird. Diese geringere kontrazeptionelle Sicherheit im ersten Einnahmezyklus, verglichen mit den folgenden Einnahmezyklen, beruht darauf, daß die neue Follikelreifung bereits im letzten Teil der Lutealphase des vorhergehenden ovulatorischen Zyklus beginnt, wenn das endogene Estradiol und das endogene Progesteron abfallen.

Bei der Erstanwendung eines Ovulationshemmers herkömmlicher Art, der ein einnahmefreies Intervall vorsieht, wobei mit der Einnahme der Tabletten normalerweise etwa am fünften Tag

nach Beginn der Menstruation angefangen wird, läßt sich die kontrazeptive Sicherheit dadurch erhöhen, daß bei der Erstanwendung bereits am ersten Tag der Menstruation der Einnahme begonnen wird (Martindale 1993, S. 1177). Durch die Applikation der Östrogen/Gestagen-Kombination zu diesem frühen Zeitpunkt wird die Ovulation bei den herkömmlichen Ovulationshemmern hierdurch zuverlässig verhindert, wobei in Kauf genommen wird, daß der erste Einnahmezyklus verkürzt ist, das heißt also, wobei sich eine Zykluslänge bis zum Beginn der nächsten Entzugsblutung von etwa 24 Tagen ergibt. Aus demselben Grund wurde auch bei herkömmlichen Präparaten bereits empfohlen, bei Umstellung von einem hochdosierten Ovulationshemmer auf einen niedriger dosierten Ovulationshemmer das einnahmefreie Intervall zu verkürzen oder im ersten Einnahmezyklus ganz wegzulassen (s. a. a. o.).

Da in einem normalen ovulatorischen Zyklus also die Follikelreifung bereits im letzten Drittel der Lutealphase (vor der Menstruation) beginnt, läßt sich beim ovulationshemmenden Mittel der gattungsgemäßen Art eine zuverlässige Kontrazeption bei Ersteinnahme selbst dann bei besonders niedrig dosierten Tageseinheiten der ersten Hormonkomponente nicht zuverlässig gewährleisten, wenn man mit der Einnahme der ersten Hormonkomponente am ersten Tag der Menstruation beginnt, zumal dann der erste Einnahmezyklus bis zur folgenden Entzugsblutung auf bis zu etwa 30 Tage verlängert würde.

Aus der DE-PS 43 08 406 (nicht vorveröffentlicht) ist bereits ein ovulationshemmendes Mittel in Form eines Kombinationspräparates zur Kontrazeption bekannt, bei dem zumindest eine sowohl östrogen- als auch gestagenhaltige Hormonkomponente vorgesehen ist, bei der die Tageseinheiten sowohl ein biogenes Östrogen als auch ein synthetisches Östrogen enthalten. Die Erfindung bezieht sich nicht auf derartige Präparate.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, das ovulationshemmende Mittel sowie das Verfahren der gattungsgemäßen Art dahingehend weiterzubilden, daß sich auch bei Ersteinnahme selbst bei Verwendung sehr niedrig dosierter Tageseinheiten der ersten Hormonkomponente eine hohe kontrazeptionelle Sicherheit ergibt.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe in Weiterbildung des ovulationshemmenden Mittels der gattungsgemäßen Art gelöst durch eine derartige Anordnung der Tageseinheiten in der Verpackungseinheit, daß die Tageseinheiten der zweiten Hormonkomponente als zuerst und die Tageseinheiten der ersten Hormonkomponente als daran anschließend einzunehmen charakterisiert sind, wobei die Tageseinheiten der zweiten Hormonkomponente nicht die Kombination eines biogenen Östrogens und eines synthetischen Östrogens enthalten.

Dabei kann vorgesehen sein, daß die Gesamtzahl der Tageseinheiten fortlaufend nach Einnahmetagen, beginnend mit der Zuordnung der ersten Tageseinheit der zweiten Hormonkomponente zum ersten Einnahmetag, über den gesamten gewünschten Zyklus numeriert ist.

Das Mittel nach der Erfindung kann auch gekennzeichnet sein durch eine feste Numerierung der Tageseinheiten.

Alternativ hierzu kann das Mittel nach der Erfindung auch gekennzeichnet sein durch eine variable Numerierung der Tageseinheiten in der Weise, daß der erste Einnahmetag wahlweise der ersten Tageseinheit der ersten oder der zweiten Hormonkomponente zuschreibbar ist.

Bei dem Mittel nach der Erfindung kann auch vorgesehen sein, daß mindestens eine der Hormonkomponenten mindestens teilweise zur oralen Verabreichung ausgebildet ist.

Weiterhin kann vorgesehen sein, daß mindestens eine der Hormonkomponenten mindestens teilweise zur transdermalen Verabreichung ausgebildet ist.

Ferner schlägt die Erfindung vor, daß mindestens einige der Tageseinheiten mindestens einer der Hormonkomponenten zu (jeweils) einer Depoteinheit zusammengefaßt sind.

Dabei ist vorgeschlagen, daß mindestens zwei Paare aus erster und zweiter Hormonkomponente in einer Verpackungseinheit räumlich getrennt konfektioniert sind.

Außerdem kann die Erfindung gekennzeichnet sein durch mindestens eine wenigstens zwei Hormonkomponentenpaare überlappende Depoteinheit.

Schließlich kann das Mittel nach der Erfindung auch dadurch gekennzeichnet sein, daß die Tageseinheiten der zweiten Hormonkomponente(n) einen stufenweise ansteigenden Östrogengehalt aufweisen.

Das Verfahren nach der Erfindung, welches insbesondere unter Verwendung eines Hormonmittels nach der Erfindung durchführbar ist, zeichnet sich dadurch aus, daß bei Erstverabreichung des Mittels am ersten Tag der Menstruation mit der Einnahme der ersten Tageseinheit der zweiten Hormonkomponente begonnen wird; daß daran anschließend ohne einnahmefreies Intervall alle weiteren Tageseinheiten der zweiten Hormonkomponente eingenommen werden; daß daran anschließend ohne einnahmefreies Intervall alle Tageseinheiten der ersten Hormonkomponente eingenommen werden; und daß schließlich daran anschließend ohne einnahmefreies Intervall die Einnahme der ersten Tageseinheit der zweiten Hormonkomponente des nachfolgenden Zyklus anschließt.

- 6 -

Dabei kann dann, wenn ein Hormonmittel verabreicht wird, bei dem bei Erstverabreichung des Mittels die Tageseinheiten der ersten Hormonkomponente verworfen werden.

Dabei kann vorgesehen sein, daß mindestens eine der Hormonkomponenten oral verabreicht wird.

Ferner sieht die Erfindung vor, daß mindestens eine der Hormonkomponenten transdermal verabreicht wird.

Auch ist vorgesehen, daß mindestens einige der Tageseinheiten mindestens einer der Hormonkomponenten als Depoteinheit verabreicht werden.

Schließlich kann vorgesehen sein, daß die Tageseinheiten der zweiten Hormonkomponente(n) einen stufenweise ansteigenden Östrogengehalt aufweisen.

Der Erfindung liegt die überraschende Erkenntnis zugrunde, daß es gelingt, auch bei ovulationshemmenden Mitteln der gattungsgemäßen Art eine hohe kontrazeptive Sicherheit im ersten Anwendungszyklus zu erreichen, wenn mit der Einnahme der zweiten Hormonkomponente, also der Östrogen/Gestagen-Komponente, am ersten Tag der Menstruation begonnen wird. In entsprechender Weise kann auch bei Umstellung von einem höher dosierten Präparat herkömmlicher Art auf ovulationshemmende Mittel der gattungsgemäßen Art verfahren werden, also sofortige Einnahme der Tageseinheiten der zweiten Hormonkomponente im Anschluß an die letzte Östrogen/ Gestagen-Tablette des herkömmlichen Präparates, obwohl dies eigentlich nicht notwendig wäre.

Das erfindungsgemäße Verfahren läßt sich unter Verwendung einer üblichen Packung (z. B. 7 Tageseinheiten der ersten Hormonkomponente und 21 Tageseinheiten der zweiten Hormon-

- 7 -

komponente) der gattungsgemäßen Art dadurch durchführen, daß im ersten Einnahmezyklus die sieben Tageseinheiten bzw. Tabletten der ersten Hormonkomponente verworfen werden, so daß man also sofort am ersten Menstruationstag mit der Einnahme der ersten Tageseinheit der zweiten Hormonkomponente beginnt. Daran anschließend erfolgt die Einnahme nach dem üblichen Schema.

Andererseits kann aber auch so vorgegangen werden, daß eine Verpackungseinheit verwendet wird, in der die zweite Hormonkomponente den Einnahmetagen 1 bis 21, bei einem gewünschten Gesamtzyklus von 28 Tagen, und die erste Hormonkomponente den Einnahmetagen 22 bis 28 zugeordnet wird, woraufhin dann die nächste Verpackungseinheit, beginnend mit der zweiten Hormonkomponente, anschließt, etc..

Eine weitere Alternative besteht darin, eine Verpackungseinheit zu verwenden, bei der die Ziffern der Einnahmetage durch den Benutzer eingestellt werden können, so daß der erste Einnahmetag entweder auf die erste Tageseinheit der ersten Hormonkomponente oder aber auf die erste Tageseinheit der zweiten Hormonkomponente fällt, wobei ggf. eine runde Packungsform verwendet werden kann, wie sie z. B. beim handelsüblichen Präparat "Trisequens" Verwendung findet.

Die erste Hormonkomponente und die zweite Hormonkomponente können bei dem ovulationshemmenden Mittel nach der Erfindung im übrigen entsprechend der DE-PS 41 04 385 zusammengesetzt sein, auf welche zur weiteren Erläuterung insoweit verwiesen wird.

Zu der bei der Erfindung ggf., wenn auch nicht vorzugsweise, vorgesehenen Möglichkeit der transdermalen Verabreichung mindestens einer der Hormonkomponenten ist zu bemerken, daß es aus Brit. Med. J. 297 (1988), 900-901 bereits bekannt

war, eine Ovulationshemmung durch transdermale Applikation von täglich 200 µg Estradiol - mit Hilfe von Pflastern, die alle drei Tage gewechselt werden - zu bewirken. Die Ovulationshemmung kommt dabei durch die Wirkung des permanent erhöhten Estradiolspiegels zustande, ohne daß ein Gestagen verabreicht wird. Zur Vermeidung einer Endometriumhyperplasie kann dabei in jedem Zyklus ein Gestagen über 7 bis 10 Tage zusätzlich gegeben werden, welches jedoch wegen der Kürze der Anwendung keinen wesentlichen Beitrag zur Kontrazeption leistet. Die beschriebene Methode ist bei jungen Frauen weniger zuverlässig und sieht, anders als die Erfindung, nicht den Einsatz einer Hormonkomponente vor, bei der ein Gestagenpräparat in mindestens zur Ovulationshemmung ausreichender Dosierung vorhanden ist.

Nachstehend sind Ausführungsbeispiele der Erfindung beschrieben.

Beispiel 1:

Zur ovulationshemmenden Behandlung wurde ein Sequenzpräparat verwendet, welches 21 Tageseinheiten mit jeweils 2 mg Östradiol und 1 mg Norethisteronacetat sowie 7 Tageseinheiten mit jeweils 2 mg Östradiol enthielt. Die erste Tageseinheit mit 2 mg Östradiol und 1 mg Norethisteronacetat wurde am ersten Tag der Menstruation bei Erstverabreichung genommen, woraufhin die weiteren 20 Tageseinheiten mit jeweils 2 mg Östradiol und 1 mg Norethisteronacetat und daran anschließend die 7 Tageseinheiten mit jeweils 2 mg Östradiol verabreicht wurden, mit unmittelbarem Anschluß der ersten der 21 Tageseinheiten mit jeweils 2 mg Östradiol und 1 mg Norethisteronacetat der nächstfolgenden Packung. Das Mittel wurde über 1 Jahr verabreicht und zeigte von Anfang an bei sehr guter kontrazeptiver Sicherheit praktisch keine Nebenwirkungen.

Beispiel 2:

Es wurde ein ovulationshemmendes Mittel verwendet, welches 18 Tageseinheiten mit jeweils 20 µg Ethinylestradiol und 150 µg Levonorgestrel sowie 10 Tageseinheiten mit jeweils 20 µg Ethinylestradiol enthielt. Die Verabreichung entsprach Beispiel 1. Die Beobachtungen entsprachen ebenfalls dem Beispiel 1.

Beispiel 3:

Zur ovulationshemmenden Behandlung wurde alle vier Wochen (jeweils am Tag 1) eine intramuskuläre Injektion von 50 mg Estradiolundecylat vorgenommen. Zusätzlich wurden von Tag 6 bis Tag 28 (23 Tageseinheiten) täglich 2 mg Cyproteronacetat oral eingenommen. Das Mittel zeigte bei guter kontrazeptiver Sicherheit praktisch keine Nebenwirkungen.

Beispiel 4:

Zur ovulationshemmenden Behandlung wurden täglich 100 µg Estradiol transdermal - mit Hilfe eines Pflasters, das zweimal pro Woche gewechselt wurde - appliziert, d. h. am Tag 1, Tag 4, Tag 8, Tag 11 usw., dementsprechend alle 3,5 Tage. Zusätzlich wurden zwischen Tag 8 und Tag 28 täglich (21 Tageseinheiten) jeweils 150 µg Desogestrel verabreicht. Auch hierbei wurden keine nennenswerten Nebenwirkungen beobachtet, bei guter kontrazeptiver Sicherheit.

Die in der vorstehenden Beschreibung, in der Zeichnung sowie in den Ansprüchen offenbarten Merkmale der Erfindung können sowohl einzeln als auch in beliebiger Kombination für die Verwirklichung der Erfindung in ihren verschiedenen Ausführungsformen wesentlich sein.

Patentansprüche

1. Mittel zur hormonalen Kontrazeption und/oder Aknebehandlung, mit zwei in einer Verpackungseinheit räumlich getrennt konfektionierten, zur zeitlich sequentiellen Verabreichung bestimmten Hormonkomponenten, die jeweils aus einer Anzahl räumlich getrennt und einzeln entnehmbar in der Verpackungseinheit untergebrachter Hormon-Tageseinheiten bestehen, wobei eine erste der Hormonkomponenten als hormonellen Wirkstoff im wesentlichen ausschließlich ein eine Störung der Follikelreifung bewirkendes Östrogenpräparat, die zweite Hormonkomponente hingegen in Kombination ein Östrogen- und in mindestens zur Ovulationshemmung ausreichender Dosierung ein Gestagenpräparat enthält und die Gesamtzahl der Hormontageseinheiten gleich der Gesamtzahl der Tage des gewünschten Zyklus ist, die erste Hormonkomponente 5 bis 14 und die zweite Hormonkomponente 23 bis 14 Tageseinheiten umfaßt und die Anzahl der Tageseinheiten der ersten Hormonkomponente geringer als die Anzahl der Tageseinheiten der zweiten Hormonkomponente ist, gekennzeichnet durch eine derartige Anordnung der Tageseinheiten in der Verpackungseinheit, daß die Tageseinheiten der zweiten Hormonkomponente als zuerst und die Tageseinheiten der ersten Hormonkomponente als daran anschließend einzunehmen charakterisiert sind, wobei die Tageseinheiten der zweiten Hormonkomponente nicht die Kombination eines biogenen Östrogens und eines synthetischen Östrogens enthalten.

2. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Gesamtzahl der Tageseinheiten fortlaufend nach Einnahmetagen, beginnend mit der Zuordnung der ersten Tageseinheit der zweiten Hormonkomponente zum ersten Einnahmetag, über den gesamten gewünschten Zyklus numeriert ist.

- 11 -

3. Mittel nach Anspruch 2, gekennzeichnet durch eine feste Numerierung der Tageseinheiten.

4. Mittel nach Anspruch 2, gekennzeichnet durch eine variable Numerierung der Tageseinheiten in der Weise, daß der erste Einnahmetag wahlweise der ersten Tageseinheit der ersten oder der zweiten Hormonkomponente zuschreibbar ist.

5. Mittel nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine der Hormonkomponenten mindestens teilweise zur oralen Verabreichung ausgebildet ist.

6. Mittel nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine der Hormonkomponenten mindestens teilweise zur transdermalen Verabreichung ausgebildet ist.

7. Mittel nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens einige der Tageseinheiten mindestens einer der Hormonkomponenten zu (jeweils) einer Depoteinheit zusammengefaßt sind.

8. Mittel nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens zwei Paare aus erster und zweiter Hormonkomponente in einer Verpackungseinheit räumlich getrennt konfektioniert sind.

9. Mittel nach Anspruch 7 und Anspruch 8, gekennzeichnet durch mindestens eine wenigstens zwei Hormonkomponentenpaare überlappende Depoteinheit.

10. Mittel nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Tageseinheiten der zweiten Hormonkomponente(n) einen stufenweise ansteigenden Östrogengehalt

aufweisen.

11. Verfahren zur hormonalen Kontrazeption und/oder Aknebehandlung durch Verabreichung eines Hormonmittels, insbesondere nach einem der vorangehenden Ansprüche, mit zwei in einer Verpackungseinheit räumlich getrennt konfektionierten, zur zeitlich sequentiellen Verabreichung bestimmten Hormonkomponenten, die jeweils aus einer Anzahl räumlich getrennt und einzeln entnehmbar in der Verpackungseinheit untergebrachter Hormon-Tageseinheiten bestehen, wobei die erste der Hormonkomponenten als hormonellen Wirkstoff im wesentlichen ausschließlich ein eine Störung der Follikelreifung bewirkendes Östrogenpräparat, die zweite Hormonkomponente hingegen in Kombination ein einziges Östrogen- und in mindestens zur Ovulationshemmung ausreichender Dosierung ein Gestagenpräparat enthält, die Gesamtzahl der Hormontageseinheiten gleich der Gesamtzahl der Tage des gewünschten Zyklus ist, die erste Hormonkomponente 5 bis 14 und die zweite Hormonkomponente 23 bis 14 Tageseinheiten umfaßt und die Anzahl der Tageseinheiten der ersten Hormonkomponente geringer als die Anzahl der Tageseinheiten der zweiten Hormonkomponente ist, dadurch gekennzeichnet, daß bei Erstverabreichung des Mittels am ersten Tag der Menstruation mit der Einnahme der ersten Tageseinheit der zweiten Hormonkomponente begonnen wird; daß daran anschließend ohne einnahmefreies Intervall alle weiteren Tageseinheiten der zweiten Hormonkomponente eingenommen werden; daß daran anschließend ohne einnahmefreies Intervall alle Tageseinheiten der ersten Hormonkomponente eingenommen werden; und daß schließlich daran anschließend ohne einnahmefreies Intervall die Einnahme der ersten Tageseinheit der zweiten Hormonkomponente des nachfolgenden Zyklus anschließt.

12. Verfahren nach Anspruch 11 unter Verwendung eines Hormonmittels, bei dem die Tageseinheiten der ersten Hormonkom-

ponente als zuerst und die Tageseinheiten der zweiten Hormonkomponente als daran anschließend einzunehmen charakterisiert sind, dadurch gekennzeichnet, daß bei Erstverabreichung des Mittels die Tageseinheiten der ersten Hormonkomponente verworfen werden.

13. Verfahren nach Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine der Hormonkomponenten oral verabreicht wird.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine der Hormonkomponenten transdermal verabreicht wird.

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens einige der Tageseinheiten mindestens einer der Hormonkomponenten als Depoteinheit verabreicht werden.

16. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß die Tageseinheiten der zweiten Hormonkomponente(n) einen stufenweise ansteigenden Östrogengehalt aufweisen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE 94/01420

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/57 A61K31/565 //(A61K31/57, 31:565)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	DE,A,43 13 926 (JENAPHARM GMBH) 3 November 1994 see claims ---	1-16
P,X	DE,A,43 08 406 (JENAPHARM GMBH) 16 June 1994 cited in the application see claims; examples 2,6 ---	1-16
X	WO,A,92 13539 (M. EHRLICH) 20 August 1992 see claims & DE,A,41 04 385 (IBID.) cited in the application ---	1-10
X	WO,A,90 04330 (S.A. PASQUALE) 3 May 1990 see claims -----	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 February 1995

Date of mailing of the international search report

09.03.95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Orviz Diaz, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Application No

PCT/DE 94/01420

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE-A-4313926	03-11-94	NONE	
DE-A-4308406	16-06-94	EP-A- 0628312	14-12-94
WO-A-9213539	20-08-92	DE-C- 4104385	13-08-92
		AU-A- 1191092	07-09-92
		EP-A- 0499348	19-08-92
		HU-A- 64229	28-12-93
		JP-A- 5058909	09-03-93
		US-A- 5280023	18-01-94
DE-A-4104385	13-08-92	AU-A- 1191092	07-09-92
		WO-A- 9213539	20-08-92
		EP-A- 0499348	19-08-92
		HU-A- 64229	28-12-93
		JP-A- 5058909	09-03-93
		US-A- 5280023	18-01-94
WO-A-9004330	03-05-90	US-A- 4921843	01-05-90
		AU-B- 620940	27-02-92
		AU-A- 4497089	14-05-90
		CA-A- 2001144	20-04-90
		EP-A- 0397823	22-11-90
		JP-T- 3502932	04-07-91

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 94/01420

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 6 A61K31/57 A61K31/565 //(A61K31/57,31:565)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	DE,A,43 13 926 (JENAPHARM GMBH) 3. November 1994 siehe Ansprüche ---	1-16
P,X	DE,A,43 08 406 (JENAPHARM GMBH) 16. Juni 1994 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche; Beispiele 2,6 ---	1-16
X	WO,A,92 13539 (M. EHRLICH) 20. August 1992 siehe Ansprüche & DE,A,41 04 385 (IBID.) in der Anmeldung erwähnt ---	1-10
X	WO,A,90 04330 (S.A. PASQUALE) 3. Mai 1990 siehe Ansprüche -----	1-10

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

28. Februar 1995

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

09.03.95

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Orviz Diaz, P

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 94/01420

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE-A-4313926	03-11-94	KEINE	
DE-A-4308406	16-06-94	EP-A- 0628312	14-12-94
WO-A-9213539	20-08-92	DE-C- 4104385	13-08-92
		AU-A- 1191092	07-09-92
		EP-A- 0499348	19-08-92
		HU-A- 64229	28-12-93
		JP-A- 5058909	09-03-93
		US-A- 5280023	18-01-94
DE-A-4104385	13-08-92	AU-A- 1191092	07-09-92
		WO-A- 9213539	20-08-92
		EP-A- 0499348	19-08-92
		HU-A- 64229	28-12-93
		JP-A- 5058909	09-03-93
		US-A- 5280023	18-01-94
WO-A-9004330	03-05-90	US-A- 4921843	01-05-90
		AU-B- 620940	27-02-92
		AU-A- 4497089	14-05-90
		CA-A- 2001144	20-04-90
		EP-A- 0397823	22-11-90
		JP-T- 3502932	04-07-91